Lane Medical Library

Zur Diagnose und Pathogenese der frühluetischen Meningitis

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

Von

Kurt Freye

aus Berlin

Tag der Promotion: 10. 2. 1927

Emil Ebering, Berlin NW. 7, Mittelstraße 29.

08

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Lubarsch
Referent: Prof. Dr. Bonhoeffer
Korreferent: Prof. Dr. Huber

Die frühluetische Meningitis ist erst verhältnismäßig spät als selbständiges klinisches Krankheitsbild erkannt und dementsprechend beschrieben worden. Es ist bezeichnend, daß in demselben Maße, wie man Einblick gewann in das biologische Geschehen der syphilitischen Erkrankung des Gesamtorganismus überhaupt, die Meningenerkrankung im Secundärstadium der Lues hinsichtlich ihres Zustandekommens und Verlaufs klarer wurde. Der erste, welcher die frühluetische Meningitis beschrieben hat, war wohl Edward Lang (17), der im Jahre 1880 eine sehr interessante, aber jetzt beinahe vergessene Beschreibung dieser Krankheit gegeben hat. Er teilte mit, daß Kranke mit frischer Syphilis kurz nach der Ansteckung über Kopfschmerzen, Schwindel, Schlaflosigkeit, Schmerzen in den Gliedmaßen und seelische Niedergeschlagenheit klagen; bisweilen haben sie leichte Temperatursteigerung, Uebelkeit und beschleunigten Puls. Die Anzeichen schwinden binnen einigen Wochen, doch sind sie so prägnant, daß man von einem bestimmten Krankheitsbild sprechen muß, und dieses kann dann „luetische Meningealirritation" genannt werden. Den unmittelbaren Anlaß zur Erweiterung unserer Kenntnisse bildete die Einführung des Salvarsans in die antiluetische Behandlung. Die von jetzt ab zu beobachtende außerordentliche Zunahme der Fälle von Neurolues im Secundärstadium führte zu genauer Untersuchung und fortlaufender Beobachtung des liquor cerebrospinalis bei frisch mit Lues Inficierten. Und damit konnte eigentlich erst der objektive Nachweis für die Beteiligung der Meningen an der luischen Gesamtinfektion mit Sicherheit erbracht werden.

Jeder Syphilitiker macht — im anatomischen Sinne — ohne klinische Zeichen darbieten zu müssen, im Secundärstadium eine syphilitische Meningitis durch; es sei denn, daß bereits im frühen Primärstadium eine ausgiebige Salvarsan-Quecksilber-Behandlung eingesetzt hat, durch welche die Syphilis coupiert wurde. Die klinischen Aeußerungen der frühsyphilitischen Meningitis sind abhängig von der Lokalisation und der Intensität des Prozesses. In den leichteren Fällen treten nur Kopfschmerzen, besonders nachts und gerne am Hinterkopf lokalisiert, und leichter Schwindel, selten geringe Temperatursteigerung, allgemeines Unbehagen auf. Nicht selten werden die Hirnnerven in den Infiltrationsprozeß mit einbezogen, da die Basis des Gehirns ja besonders leicht von entzündlichen Veränderungen befallen zu werden pflegt. Vor allem der Oculo-

motorius, Abducens, Facialis, Opticus und wie die in neuerer Zeit verfeinerten Untersuchungsmethoden ergeben, nicht selten der Akustikus lassen die ihrem Funktionsausfall entsprechenden Störungen erkennen. Es kommt zu Augenmuskellähmung, zu Sehstörungen infolge einer Neuritis nervi optici und zu partieller oder völliger Ertaubung eines oder beider Ohren. Wenn der Vestibularis mit ergriffen ist, entstehen auch die für Labyrintherkrankungen bezeichnenden Gleichgewichtsstörungen. Nimmt der Prozeß größeren Umfang an, treten uns die Erscheinungen der allgemeinen Meningitis entgegen mit Hirndruckerscheinungen, Benommenheit, Erbrechen, Pulsverlangsamung, Stauungspapille, epileptiformen Anfällen usw. Man kann zuweilen bei einem solchen Kranken deutliche Symptome einer Meningitis feststellen, bevor der Primäraffekt völlig vernarbt ist (23). Die Verlaufstendenz der Erkrankung ist eine chronische, charakterisiert noch besonders durch das An- und Abschwellen der Erscheinungen, Exacerbationen aber können so plötzlich eintreten, daß dadurch ein akuter Beginn vorgetäuscht werden kann, wenn die mehr oder weniger auffälligen voraufgehenden Krankheitserscheinungen vom Patienten nicht beachtet wurden. In seltenen Fällen können luetische Meningitiden aus völligem Wohlbefinden heraus jäh mit Temperatursteigerung einsetzen, so daß ernstliche Schwierigkeiten in der Entscheidung gegenüber der akuten Meningitis anderer Aetiologie entstehen können; in solchen Fällen sind wir berechtigt, von einer Meningitis akuta syphilitika zu sprechen.

Bei der klinischen Aehnlichkeit mancher Formen der Erkrankung mit einer Meningitis anderer infectiöser Aetiologie liegt es nahe, in solchen Fällen auch anatomisch an eine diffuse Ausbreitung der meningealen Infiltration über größere Teile des Centralnervensystems zu denken. Es lassen sich unter diesen Umständen die starken meningitischen Reizsymptome am besten erklären. Nonne (21) berichtet über einen derartigen Fall, der 6 Monate nach der Infektion mit ausgeprägten meningitischen Symptomen erkrankte und am 10. Tage unter Zunahme der Benommenheit ad exitum kam. Bei der Sektion fanden sich am Hirn und am Rückenmark ganz vereinzelt Verdickungen und Trübungen der Pia mater; sonst zeigten Hirn und Rückenmark keine Anomalien. Die mikroskopische Untersuchung ergab jedoch ein schweres Krankheitsbild: exquisit entzündliche Erkrankung der Pia mater des gesamten Centralnervensystems, d. h. des Rückenmarks in seiner ganzen Ausdehnung, des Großhirns und des Kleinhirns. Am Rückenmark war besonders die hintere

Circumferenz mit den hinteren Wurzeln, aber auch die vorderen Wurzeln eingescheidet von der entzündlich veränderten Pia. Von der Peripherie her drangen die Infiltrate ein, sowohl in die hinteren Wurzeln, als auch in die Substanz des Rückenmarks. Am Großhirn und Kleinhirn waren Rinde und Mark intakt, jedoch fand sich eine entzündliche Umscheidung der kleinen Gefäße auch im Mark beider Hirnteile. Auf dem Rückenmarksquerschnitt waren irgendwelche Nekrosen oder Nervenfaserausfälle nicht zu konstatieren, insbesondere waren die Ganglienzellen abgesehen von stellenweise uncharakteristischen Veränderungen normal. Im Hirn fanden sich keine auf lange Dauer deutende Veränderungen an den Zellen der verschiedenen Rindenschichten. In der Pia des Rückenmarks, Großhirns und Kleinhirns ließen sich mäßig zahlreiche Spirochaeten nachweisen. Neumann (20) berichtet das Sektionsergebnis eines Falles, der 9 Wochen nach dem Auftreten des Primäraffektes aus völligem Wohlbefinden heraus plötzlich das Bewußtsein verlor und 12 Stunden nach dem Auftreten der ersten Krankheitserscheinungen ad exitum kam: die Hirnhäute wiesen eine leicht milchige Trübung auf; am linken Stirnhirn etwa fand sich eine pfennigstückgroße, sulzig gelbliche Verdickung. Die mikroskopische Untersuchung der letzteren ergab das charakteristische Bild der Meningitis luica: Plasmazelleninfiltration aufs engste sich an die Gefäße anschließend und ihre Wandungen teilweise durchbrechend. In den Infiltraten oder auch frei in den Gefäßen zwischen den roten Blutkörperchen fanden sich reichlich Syphilisspirochaeten. Uebereinstimmend fanden Krause und Pirilae eine Infiltration der Häute des Centralnervensystems, bestehend aus Lymphocyten und Plasmazellen. Die Infiltration der Häute war eine sehr ausgedehnte, das Hirn- und Rückenmark mehr oder weniger stark befallen. Die Gefäße waren in allen Fällen erkrankt, und zwar in allen Schichten, am meisten in der Media. Stellenweise war es schon innerhalb des kurzen Verlaufs zu teilweiser Nekrose der Gefäßschichten gekommen. Beide Autoren hatten bei diesen Frühfällen positive Spirochaetenbefunde. Fahr (5) fand in seinem Fall, bei dem die klinischen Erscheinungen 9 Wochen nach dem Primäraffekt eintraten, eine meningeale Infiltration, hauptsächlich Plasmazellen, welche die Wandungen der Gefäße durchwucherte, namentlich die der Venen, und in Form ziemlich dichter Zellmäntel längs der kleinen Gefäße auch in die Hirnsubstanz eindrang. Er fand sowohl in den Infiltraten, wie auch frei in den Gefäßen zwischen den roten Blutkörperchen reichlich Spirochaeten.

Die angeführten Sektionsbefunde von im Frühstadium der Lues unter meningealen Symptomen Gestorbenen zeigen im wesentlichen vollständige Uebereinstimmung. Das klinische Bild hinsichtlich seiner Symptomatologie und Schwere ist, wie schon oben angedeutet, ausschließlich abhängig von der Intensität und Ausbreitung des pathologisch-anatomischen Prozesses; es ist infolgedessen äußerst mannigfaltig, wechselnd, ja bisweilen direkt irreführend. Nur die mit der notwendigen Vorsicht angestellte, den neuesten Ergebnissen Rechnung tragende Untersuchung des liquor cerebrospinalis ist imstande, uns über das Wesen der vorliegenden Erkrankung aufzuklären. Zur richtigen Beurteilung des pathologisch veränderten Liquor gehört die Kenntnis von der Beschaffenheit und Bildungsweise des normalen Liquor cerebrospinalis. Die heutige Annahme geht dahin, daß der Liquor ein Sekret der Plexus choreoidei und möglicherweise auch des Ependym der Ventrikel darstellt. Ganz unbestritten ist diese Annahme nicht. Lewandowski (18) ist der Ansicht, daß nicht die Plexus den Liquor produzieren, sondern daß der Liquor ein Produkt der Hirnmasse darstellt. Plaut, Rehm und Schottmüller nehmen einen vermittelnden Standpunkt ein, indem sie die Cerebrospinalflüssigkeit als eine Mischung von Sekret der Plexus, von Transsudat und von Lymphsekret ansehen. Alle neueren Autoren stimmen aber wenigstens darin überein, daß die Plexus choreoidei in der Bildung des Liquor cerebrospinalis die Hauptrolle spielen. Nach von Monakow wird das Blut der Arteriae den Plexus choreoidei zugeführt. Die Plexus der Hemisphären sondern den Ventrikelliquor ab, und dieser Vorgang wird, wie der Reichtum an marklosen, sympathischen Nervenfasern in den Plexus beweisen soll, vom Cortex aus fein reguliert. Der Ventrikelliquor dringt nun in die Hemispärenwand ein, verbreitet sich in den offenen Liquorspalten nach allen Richtungen zwischen Gliagerüst, Nervenfasern, Nervenzellen und Gefäßen und tritt mit dem Hirnparenchym in innigen Kontakt, um dessen Gebilde mit den für die Funktion notwendigen Stoffen zu versorgen, die das arterielle Blut nicht liefern kann. Schließlich ergießt sich der Liquor cerebrospinalis in die His'schen perivasculären Liquorräume, welche offen in den Subarachnoidalraum münden. Dieser verbrauchte Liquor fließt teils in die venösen Plexus bezw. in die Sinus und Pacchionischen Granulationen, teils verbreitet er sich in den Subarachnoidalräumen und großen Liquorzisternen, um schließlich in den Lumbalsack zu gelangen, von wo er wahrscheinlich in das Venensystem aufgenommen wird. Becker (1) weist nachdrück-

lich darauf hin, daß die Resorption meist in die Schädesvenen und in geringerem Maße in die Nervenscheiden und Lymphgefäße vor sich geht. Die Resorption innerhalb des spinalen Arachnoidalsackes ist viel geringer, als im Schädel. Die Hauptsekretions- und Resorptionsstelle des Liquor liegen also innerhalb des Schädels nicht weit von einander entfernt. Im spinalen Arachnoidalsack ist daher eine Strömung durch den Sekretionsdruck nicht, oder nur in unbedeutendem Maße möglich; der Liquor wird vielmehr durch vom Gehirn aus über den Arachnoidalsack hinweg verlaufende periodische Wellen bewegt und bis zu einem gewissen Grade gemischt. Die die Mischung erzeugenden Wellenbewegungen verdanken ihre Entstehung einem kompensatorischen Ausweichen und Wiederzurückfließen des Liquor bei den rhythmischen Hirnbewegungen. Derselbe Mechanismus, der zum großen Teil die Hirnvolumschwankungen ermöglicht, verursacht auch die Liquormischung im spinalen Arachnoidalraum.

Alle Autoren sind sich darüber einig, daß die Liquorentstehung einer echten Sekretion zumindest sehr nahe steht. Kafka (16) führt noch als direkt beweisend dafür an, daß sekretionsbefördernde Mittel wie Pilocarpin immer Erhöhung der Sekretion hervorrufen, während lymphagoge Mittel die Liquorsekretion nicht verstärken. Damit ist erwiesen, daß die Meningen von einer Flüssigkeit umspült sind, die keine direkte Berührung mit dem Blut hat, und dementsprechend auch eine ganz andere chemische und biologische Zusammensetzung besitzt, als das Blut bzw. das Blutserum. Die Lymphe, die anderen Sekrete, Exsudate und Transsudate zeigen eine dem Blutserum viel verwandtere Zusammensetzung als der Liquor cerebrospinalis. Nur noch zum Kammerwasser des Auges besteht ein gewisser Parallelismus. Gärtner (8) gibt darüber folgende Prozentzahlen an:

	Eiweißgehalt in %	Spezifisches Gewicht
Blutserum	8	1,027
Liquor cerbrospinalis normal	0,03—0,05	1,005—1,008
Kammerwasser normal	0,04	1,007

Die Bildungsstätten des Liquor cerebrospinalis, also in der Hauptsache die Plexus choreodei, haben nur eine sehr geringe Durchlässigkeit für Eiweißkörper, nach Gärtner (8) kann sie höchstens eine beschränkte Anzahl kleinmolesulare Substanzen passieren. Es sei in diesem Zusammenhang an die bekannte Tatsache erinnert, daß viele in das Blut gebrachte Stoffe (bei den experimentellen Beobachtungen handelte es sich meist um Farb-

stoffe) durch den Plexus direkt zurückgehalten werden, daß auf der anderen Seite eben dieselben Stoffe vom Liquor aus rasch in die Blutbahn gelangen. Die Plexus erfüllen demnach die Aufgabe, durch eine spezifische aktive Tätigkeit ihrer Zellen den Uebergang von Stoffen aus dem Blut in den Liquor in bestimmter Weise zu regeln, das Eindringen von abnormen Stoffen, sei es dem Körper von außen zugeführter, sei es in ihm gebildeter aus der Blutbahn zu verhindern und so in der Norm eine ziemlich konstante Zusammensetzung des Liquor zu gewährleisten. Bei Erkrankungen des Centralnervensystems nun können Stoffe in den Liquor übertreten, die normalerweise zurückgehalten werden. Bisher ist aber unentschieden, ob daran eine Schädigung der Plexus oder eine solche der Meningen schuld ist. Nach Nonne (22) weist sehr vieles besonders auf die letztere Möglichkeit hin. Nach Kafka (16) entspricht es am besten den Tatsachen, wenn wir in solchen Fällen eine Beimischung von Exsudat der erkrankten Meningealpartien und auch der perivasculären Lymphräume zum eventuell schon anderweitig pathologisch vermehrten Liquor annehmen.

Wir erfassen die pathologischen Veränderungen des Liquor cerebrospinalis durch die erweiterten „4 Reaktionen" Nonnes, das ist: Wa-R im Serum, Wa-R im Liquor, Phase I-Reaktion (Globulinvermehrung), Pleo-Lymphocytose, Weichbrodt-Reaktion, colloidchemische Reaktion. Auch heute noch spielt die Wa-R bei der Liquordiagnostik ihrer Wichtigkeit entsprechend die größte Rolle. Das Zustandekommen der Reaktion ist nach Hauptmann (11) aller Wahrscheinlichkeit nach durch Stoffe bedingt, welche der Globulinfraktion anhaften. Es entspricht dieser Auffassung, wenn Gärtner (8) eine positive Reaktion im Liquor nur bei hohen Eiweißwerten findet. Für die Beurteilung der Wa-R im Liquor spielt die Frage eine entscheidende Rolle, ob die Antikörper aus dem Blut in den Liquor filtrieren, oder ob ihre Bildungsstätte das Centralnervensystem selbst ist. Die übereinstimmende Ansicht geht heute dahin, daß die Permeabilität der Meningen nicht die Ursache für das Auftreten der syphilitischen Antikörper im Liquor abgibt; diese verdanken vielmehr ihr Entstehen den syphilitischen Prozessen im Centralnervensystem direkt. Wie oben schon bemerkt, haften die Antistoffe bestimmten Eiweißfraktionen (Globulinen) innig an; es können daher solche Stoffe, da ja der Eiweißgehalt des normalen Liquors ein ganz minimaler ist, wenn sie überhaupt im Liquor auftreten, nur in für gewöhnlich nicht mehr nachweisbaren Spuren darin vorhanden sein und erst erkennbar werden, wenn

der Eiweißgehalt des Liquors ansteigt. Positiver Liquor spricht demnach für einen aktiven syphilitischen Vorgang im Centralnervensystem, wenn tuberkulöse oder eitrige Meningitis ausgeschlossen sind. Gerade dieser letzte Punkt verlangt besondere Berücksichtigung, seitdem durch Plaut (24) die Tatsache bekannt ist, daß bei Syphilitikern im Verlauf tuberkulöser oder eitriger Meningitiden reagierende Substanzen in den Liquor übertreten können, eine Folge der erhöhten Permeabilität der Meningealgefäße bei entzündlichen Prozessen, besonders solchen akuter Art im Bereich der Meningen. Vorbedingung für die positive Wa-R im Liquor in solchen Fällen ist allerdings die positive Wa-R im Blut. Andererseits sind wir, wie uns zahlreiche Fälle lehrten, nicht berechtigt, bei jeder Erkrankung des Centralnervensystems luetischer Art einen positiven Ausfall der Wa-R im Liquor zu erwarten. Es muß vielmehr gerade bei den frühen Formen der syphilitischen Meningitis mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß die geringen Mengen von Antikörpern, wie sie wohl bei den ersten Anfängen dieser Meningealaffektion im Liquor vorkommen, selbst durch die bekannte Auswertungsmethode (12) nicht mehr nachgewiesen werden können.

In diesen Fällen kommt die größte Bedeutung den verschiedenen Eiweißreaktionen zu. Die Pandy-Reaktion, die darin besteht, daß man zu etwa 1 ccm Karbolsäure einen Tropfen Cerebrospinalflüssigkeit gibt, fällt das Gesamteiweiß, im wesentlichen wahrscheinlich die Globuline, im Gegensatz zur Nonne'schen Phase I-Reaktion, die nur die Globuline fällt. Praktisch brauchbar ist die Phase I-Reaktion dadurch, daß die Pandy-Reaktion zu fein arbeitet, d. h. zu kleine Mengen anzeigt und infolgedessen mitunter schon im normalen Liquor positiv ausfällt. Bei der Nonne'schen Reaktion sind wir mit einer „halbgesättigten" Ammoniumsulfatlösung imstande, Globuline und Nucleoalbumine auszufällen und so von den albuminen zu trennen. Auf Grund unserer Untersuchungsergebnisse legen wir indessen ganz besonderen Wert der Weichbrodt'schen Sublimatreaktion bei; eine etwas eingehendere Besprechung erscheint daher notwendig. Zur Anstellung der Reaktion fügt man zu 7 Teilen Liquor 3 Teile einer $^1/_{1000}$ Sublimatlösung. Bei normalem Liquor bleibt die Mischung nach Umschütteln unverändert klar-negativer Ausfall. Das endgültige Resultat liest man erst nach einigen Minuten ab. Eine Trübung, die erst innerhalb von 24 Stunden auftritt, ist nicht mehr als pathologisch anzusprechen; sie kommt auch bei ganz normalem Liquor vor. Ein Vorzug der Reaktion ist ihre hohe Empfindlichkeit, in Bezug auf diese steht

sie zwischen der Pandy'schen und der Phase I-Reaktion. Die wertvollste Eigenschaft besteht nach unseren Erfahrungen darin, daß die Reaktion sowohl in den normalen Körperflüssigkeiten, als auch bei nicht luischen Erkrankungen des Centralnervensystems fast regelmäßig negativ ist, während sie im Falle einer luischen Erkrankungsform meist stark positiv ausfällt. Dadurch, daß die Sublimatreaktion ganz bestimmte Eiweißkörper zur Ausfällung bringt, deren nähere Art wir heute noch nicht bestimmt kennen, erhält sie der Phase I-Reaktion gegenübergestellt geradezu spezifischen Charakter, indem wir bei luischen Affektionen des Centralnervensystems eine verhältnismäßig sehr starke Sublimatreaktion neben weniger starker oder auch gänzlich fehlender Phase I-Reaktion haben. (Siehe auch Eskuchen 4.)

Eine wertvolle Erweiterung erfuhr das Gebiet der Reaktionsbilder durch die Colloidreaktionen. Für die Diagnostik des Liquor cerebrospinalis bedienten wir uns von den verschiedenen bisher angegebenen Colloid-Reaktionen der Mastixreaktion. Emanuel (3) geführt das große Verdienst, im Jahre 1915 die Mastixsuspension in die Liquortechnik eingeführt zu haben. Wir gingen bei der technischen Vornahme der Reaktion so vor, daß wir zu 10 mit je 0,5 ccm einer stabilisierten 0,8 % Kochsalz-Lösung beschickten Glasröhrchen den zu untersuchenden liquor cerebrospinalis in steigender Verdünnung die Breite von ½ bis $^1/_{1000}$ umfassend hinzufügten, um zum Schluß wieder je 0,5 ccm einer Mastixemusion hinzuzusetzen. Danach werden die einzelnen Gläschen viermal kräftig umgeschüttelt; das Resultat kann nach 24 Std. abgelesen werden. Die Verwertung der erhaltenen Reaktionsbilder fußt auf der Vorstellung, daß der normale Liquor als Schutzkolloid wirkt, d. h. die Ausfällung der Mastixemulsion, welche durch die Kochsalzlösung allein zustande kommen würde, verhindert. Der pathologische Liquor hebt diese Schutzwirkung auf mit dem Erfolg, daß die Mastixemulsion in einzelnen Gläschen ausgeflockt wird. Der Wert der Reaktion beruht aber darauf, daß die stärkste Beeinflussung der Emulsion durch den pathologischen Liquor, für deren genauere Beurteilung wir 10 Trübungs- bezw. Ausfällungsgrade zu unterscheiden pflegten, nicht etwa bei den höchsten Liquorkonzentrationen auftritt, sondern daß bei gleicher Gesamteiweißvermehrung zweier Liquores je nach der Art des Eiweißes die stärkste Ausflockung auch bei geringeren und den geringsten Liquorkonzentrationen sich zeigen kann. Die interessanten Untersuchungen Sahlgrens (26) über die isolierte Wirkung der einzelnen, durch fraktionierte Ammoniumsulfataussalzung ge-

wonnenen Eiweißfraktionen auf die Mastixemusion zeigen uns, daß nur die Globuline eine fällende Wirkung haben; die stärkste Ausfällung zeigen die Fibrinogen- und Euglobulinfraktionen, und zwar gleich in den ersten Röhrchen unserer Versuchsreihe. Die Pseudoglobulinfraktion bewirkt bei gleicher Konzentration eine geringere Ausfällung, die schon nach rechts verschoben ist, d. h. nicht mehr in den allerersten Röhrchen zum Ausdruck kommt. Die Albuminfraktion läßt endlich keine Ausfällung mehr erkennen, wohl aber vermag sie mit den Globulinfraktionen zusammengebracht, deren fällende Wirkung zu „modifizieren". Die Albumine sind nur im Blutserum und den mit ihm in Verbindung stehenden Körperflüssigkeiten nachgewiesen worden. In der Organsubstanz selbst, also z. B. dem Nervenparenchym des Gehirns sind nie Albumine gefunden worden, vornehmlich aber die hochmolekularen, grobdispersen Eiweißkörper des Zellprotoplasma, die in der Fibrinogen- bezw. Euglobulinfraktion enthalten sind. Diese Tatsachen zusammen mit den Befunden Sahlgrens und klinischen Beobachtungen ließen nach Nonne (22) folgende Vorstellung über das Zustandekommen der so charakteristischen Reaktionsbilder aufkommen: in einem Fall bewirkt der pathologische Liquor schon in den ersten Gläschen stärkste Ausfällung der Emulsion. Die fällende Wirkung der Globuline ist also eine besonders starke und kann gleich im ersten Gläschen ungehindert ihre volle Kraft entfalten. Schützende Kräfte sind also nicht vorhanden oder können sich der starken fällenden Wirkung gegenüber nicht durchsetzen. Der Liquor enthält vorwiegend grobdisperse Eiweißkörper der Fibrinogen-Euglobulinfraktion. In einem anderen Fall bewirkt der pathologische Liquor starke Ausfällung erst in den letzten Gläschen, während die ersten Gläschen keine Ausfällung zeigen. Dieser Liquor enthält also sicherlich auch Globuline in großer Menge; denn noch bei einer Verdünnung des Liquor von beispielsweise $^1/_{64}$ vermögen sie eine so hervorragende Ausfällung hervorzurufen. Daß aber die fällende Wirkung einer so erheblichen Globulinmenge in den ersten Gläschen völlig verhindert wurde, weist andererseits auf die Anwesenheit auch schützender Kräfte hin, die nach den früheren Auseinandersetzungen durch die Albumiee und auch wohl die den Albuminen nahestehenden feinstdispersen Pseudoglubine des Blutserums bedingt sind. Mit zunehmender Verdünnung des Liquors nimmt nun diese Wirkung der schützenden Albumine in den folgenden Gläschen mehr und mehr ab, bis endlich erst in den letzten Gläschen die fällende Wirkung der Globuline ungehindert zum Ausdruck kommt. Der

ausgesprochene Paralysetyp der Mastixreaktion ist der deutlichste Ausdruck eines vorwiegend alterativ-degenerativen Abbauprozesses von Organgewebe und damit einer vorwiegenden Vermehrung der grobdispersen Globuline im Liquor. Der ausgesprochene reine Meningitistyp dagegen ist der deutlichste Ausdruck vorwiegend exsudativ-transsudativer Prozesse und daher einer Vermehrung besonders der feinstdispersen Albumine und Pseudoglobuline neben auch gröberdispersen Globuline aus dem Blutserum. Die zwischen diesen extremen Grundtypen liegenden Reaktionsbilder lassen nun ihrer jeweiligen Form entsprechend diese in den Grundtypen so deutlich geschiedenen Kennzeichen der Liquoreiweißqualität in charakteristischem Verhältnis zueinander erkennen; und zwar können wir zur genauen Bestimmung dieses Verhältnisses den Ort dieses Ausfällungsmaximums, also die Dauer der Schutzwirkung als charakteristisch für die Vermehrung der Albumine und feinstdispersen Pseudoglobuline, den Grad der Ausfällung im Ausfällungsmaximum aber als kennzeichnend für die Vermehrung gröberer und gröbstdisperser Globuline ansehen. Bei der frühluischen Meningitis haben wir nun nach unseren Erfahrungen auf Grund der pathologisch-physiologischen Vorgänge innerhalb einer gewissen Breite der Variationsmöglichkeiten einen so bestimmten Reaktionstyp, was Art und auch Grad der Ausfällung anbetrifft, daß wir sowohl imstande sind, mit großer Sicherheit den Grundcharakter der vorliegenden Erkrankung zu diagnostizieren, als auch bei vergleichender wiederholter Untersuchung eine bestimmte Voraussage über den Verlauf zu machen.

Ein weiteres diagnostisches Hilfsmittel stellt die Zählung der im Liquor enthaltenen Zellelemente dar. Während die Bestimmung der Zellmenge im Liquor unzweifelhaft von größter praktischer Wichtigkeit ist, sind die Ergebnisse, welche die qualitative Untersuchung, die Differenzierung der verschiedenen Zellarten des Liquor vermittelt, bisher zumeist nur von geringerer praktischer Bedeutung. Die häufigste Zellart des Liquor, die in geringer Menge auch unter normalen Verhältnissen vorkommt, ist der Liquorlymphocyt. Die allgemeine Lymphocytose, die wir regelmäßig bei luischen Erkrankungen finden, ist nach Bergel (2) als eine Reaktionserscheinung gegenüber den Spirochaeten, die ja Krankheitserreger mit lipoidhaltigem Charakter darstellen, aufzufassen; für die örtliche Lymphocytose im Liquor cerebrospinalis hat natürlich derselbe Gesichtspunkt zu gelten. O. Fischer (6) hat in einer ausgedehnten Untersuchungsreihe nachgewiesen, daß eine Zellver-

mehrung nichts anderes als den Grad der Infiltration der Meningen des untersten Rückenmarksabschnittes anzeigt. Er hat auch an Lebenden und Leichen gefunden, daß der Liquor in verschiedenen Höhen verschieden zellreich ist. Zu dem gleichen Standpunkt ist Walter (29) gelangt, als er einzelne Liquorportionen untersuchte und auffällige Differenzen in der Zellzahl fand. Auch nach unseren vergleichenden Untersuchungsergebnissen bleibt nur eine Erklärung übrig, daß nämlich die Pleocytose lediglich der Ausdruck eines lokalen Prozesses ist und mit diesem in den verschiedenen Höhen des Subarachnoidalraums wechseln kann. Bei dieser rein örtlichen Beziehung zwischen Pleocytose und Meningealerkrankung können wir die Ansicht anderer Autoren, daß das Ergebnis der lumbalen Liquoruntersuchung über den Zustand des gesamten Liquors zu orientieren vermag, ablehnen. Dem einmaligen negativen Ausfall der Zelluntersuchung ist demzufolge keine ausschlaggebende Bedeutung beizulegen. Es kommt noch hinzu, daß, wie wir bei unseren Untersuchungen wiederholt fanden, bei bestehender Eiweißvermehrung zunächst eine Pleocytose fehlen kann; es ist dies ein Ausdruck dafür, daß bei der Entzündung nach der primären Gewebszellschädigung zunächst eine flüssige Exsudation erfolgt, der sich die Zellauswanderung anschließt. Umgekehrt fand Weigeldt (31) beim Abklingen des Entzündungsprozesses zuerst ein Verschwinden der Zellen, dem sich weit später ein Schwinden des Eiweißgehaltes anschließen kann. Wir befinden uns in Uebereinstimmung mit Weigeldt und anderen Autoren, wenn wir zu dem Ergebnis gelangt sind, daß die gegebenenfalls vorhandene Differenz der Zell- und Eiweißwerte verschiedener Liquorportionen große diagnostische Bedeutung vor allem wegen der Rückschlüsse auf den Sitz des pathologisch-anatomischen Prozesses besitzt. Die übrigen Untersuchungsmethoden des Liquor cerebrospinalis verdienen nur geringeres Interesse. In allen Fällen von frühluetischer Meningitis, die wir lumbalpunktiert haben, fanden wir eine innerhalb sehr weiter Grenzen schwankende Druckerhöhung. Es erscheint uns zumindest als sehr wahrscheinlich, daß für die in vielen Fällen sehr heftigen Kopfschmerzen die Ursache im mehr oder weniger erhöhten Liquordruck zu erblicken ist. Viele Autoren sehen in der Druckerhöhung bei luischen Erkrankungen ein prämonitorisches Symptom, vor allem dann, wenn entzündliche Liquorveränderungen zunächst fehlen. Ein im abgestandenen Liquor auftretendes Spinnwebnetz, das früher als spezifisch für Erkrankungen auf tuberkulöser Grundlage angesehen wurde,

spricht nach unseren Beobachtungen nicht gegen die Diagnose Lues.

Von größter Bedeutung ist nunmehr die Beantwortung der Frage, welche Schlüsse wir aus dem positiven Ausfall unserer verschiedenen Reaktionen zu ziehen berechtigt sind, bezw. welche Zusammenhänge zwischen klinischen Symptomen und objektiven Veränderungen des Liquor cerebrospinalis bestehen. Wir müssen uns zunächst darüber klar sein, daß bei der frühluischen Meningitis das für die Syphilis charakteristische Syndrom: erhöhte Zellwerte im Sinne der Lymphocytose, erhöhter Eiweiß- insonderheit Globulingehalt, die Wa-R nicht vollständig vorhanden zu sein braucht. Wechselmann und Dinkelacker (30) stehen sogar auf dem Standpunkt, daß das Lumbalpunktat nur meningeale Entzündungen anzeigt, deren Produkte in die Lumbalflüssigkeit abfließen können, daß also demzufolge schwere nervöse Störungen auf luetischer Grundlage bestehen können, ohne daß sich das Lumbalpunktat im geringsten verändert zeigt. In den meisten Fällen indessen weisen Kranke im Frühstadium der Lues mit nervösen Symptomen fast regelmäßig auch einen mehr oder weniger pathologisch veränderten Liquor auf. Mitunter erleben wir es sogar, daß bei vollständig symptomfreien Syphilitikern Liquorveränderungen vorkommen, die durch eine frühluetische Meningitis bedingt sind. Diese Inkongruenz zwischen objektiven Veränderungen und klinischen Symptomen geht aus einem Sektionsbefund Versé's (28) hervor, der in den Spinalganglien und Rückenmarksnerven massenhaft Spirochaeten nachweisen konnte, ohne daß subjektiv irgendwelche Erscheinungen einer Wurzelneuritis vorhanden gewesen wären; auch hier ermöglichte nur die Liquoruntersuchung die Diagnose.

Das zeitliche Zusammenfallen des Gipfels der Liquorinfektion mit dem der Allgemeininfektion in der Frühperiode zeigt die Abhängigkeit der ersteren von der Gesamtsyphilose. Auf Grund eingehender statistischer Untersuchungen kam Schou (27) zu dem Ergebnis, daß bei den unbehandelten Fällen jeder fünfte Syphilitiker Zeichen frühluetischer Meningitis aufwies; am häufigsten wurde dies im zweiten Halbjahr nach der syphilitischen Ansteckung gefunden. Wir stehen indessen auf einem anderen Standpunkt, der nachdrücklich auch von Hauptmann (13) vertreten wird: regelmäßig findet ein Eindringen der Spirochaeten in die Hüllen des Nervensystems statt; ein negativer Liquorbefund kann demnach nur das Zufallsprodukt einer zeitlich ungeeignet vorgenommenen Punktion sein und braucht

überdies nichts zu bedeuten, da in den Liquorveränderungen ja erst die Reaktion auf das Eindringen der Spirochaeten zu erblicken ist. Die Meningitis ist daher nur ein Glied in der universellen luetischen Septicämie, die gleichzeitig mit dem sekundären syphilitischen Ausbruch auftritt; es ist eine meningeale Reaktion, die der cutanen auf der Haut und den Schleimhäuten analog ist. Die Behandlung beeinflußt diese Form günstig nach einer erstmaligen Herxheimerschen Reaktion, und auch ohne Behandlung neigt sie wohl zum Verschwinden. Im Gegensatz dazu steht in manchen Fällen die meningeale Affektion, was Intensität und Dauer der Erscheinungen anbetrifft, durchaus im Vordergrund der syphilitischen Gesamtinfektion. Dieser Zustand kann von Anfang an vorhanden sein, bezw. erst im weiteren Verlauf nach und ohne Behandlung als sogenanntes „Neurorezidiv" in Erscheinung treten. Die Frage nach den ursächlichen Zusammenhängen bei dieser Art der meningealen Beteiligung hatte von jeher großes Interesse. Nach dem heutigen Stand unseres Wissens sind die nach erfolgter syphilitischer Infektion einsetzenden Vorgänge ungefähr folgende: kurz nach der Infektion beginnt die Bildung von Immunkörpern. Zunächst langsam, entsprechend einer geringen Menge von Spirochaeten. Im ersten Inkubationsstadium — innerhalb der ersten 3 Wochen bis zum Manifestwerden des Primäraffektes — ist meist noch keine ausreichende Immunität vorhanden; deshalb können von der ursprünglich infizierten Stelle durch Autoinoculation neue Primäraffekte zuweilen in größerer Zahl entstehen. Im zweiten Inkubationsstadium — also nach Auftreten des Primäraffektes zur Zeit der zunehmenden Drüsenschwellung bis zum Ausbruch des Exanthems macht sich bereits die zunehmende Immunkörperbildung deutlich geltend, denn nunmehr kommen weder durch Autoinoculation noch durch künstliche Impfungen an entfernten Hautstellen typische Primäraffekte mehr zustande. Wohl ist eine Haftung, eine Superinfektion möglich, die zu einer sogenannten Impfpapel führt. Dieser unterscheidet sich aber wesentlich vom typischen Primäraffekt durch ihr Aussehen, durch die kürzere Dauer der Inkubation, insbesonders aber durch den Mangel der für den Primäraffekt allein pathognomonischen reginären Drüsenschwellung, die uns die weitere Ausbreitung der Infektion über den Lokalaffekt hinaus dokumentiert. Da die Spirochaetenvermehrung im Primärstadium jedenfalls die Immunkörperbildung überwiegt, kommt es zur Allgemeininfektion, zu den Erscheinungen des Sekundärstadiums. Infolge der Allgemeininfektion mit den Spirochaeten, die als

Antigen wirken, wird nun die Antikörperbildung mächtig angeregt. Sobald diese eine hinlängliche Anreicherung und Kraft hat, wird die Expansion der Spirochaeten behindert, die Allgemeininfektion wird eingeengt und rückgängig. Es tritt eine Latenzperiode ein; durch die Unterdrückung der Spirochaeten läßt aber auch die Anregung zur fortgesetzten Immunkörperbildung nach, die früher entstandenen Antikörper nehmen während der Latenz wahrscheinlich an Intensität ab, so daß es früher oder später zu einem Zeitpunkt kommt, wo die noch vorhandenen wirksamen Antikörper nicht mehr genügen, zurückgebliebene Spirochaetenherde in ihrer Entwicklung zu behindern. Es kommt also zu einem mehr oder weniger ausgebreiteten Rezidiv, wodurch von neuem die Antikörperbildung angeregt wird. In dem Widerspiel des Kampfes zwischen Spirochaeten und Antikörpern um die Vorherrschaft im Körper ist also die Ursache der Rezidive und Latenzperioden zu erblicken.

Wie wir oben schon betonten, gelangen in jedem Falle die Spirochaeten in die Hüllen des Nervensystems. Die Tatsache, daß in einer gewissen Zahl von Fällen die Spirochaeten nicht verschwinden, sondern ihre Anwesenheit durch die verschiedensten nervösen Störungen dokumentieren, kann entweder an einer spezifischen Eigenart der Spirochaeten liegen oder durch den befallenen Organismus selber bedingt sein, der nicht imstande ist, der Spirochaeten Herr zu werden. Die Lösung dieser seit langem strittigen Frage ist in neuester Zeit von Plaut und Mulzer (25) in Angriff genommen worden. Sie haben bei ihren infizierten Kaninchen vor allem auf das Auftreten von Liquorveränderungen geachtet, was natürlich in viel klarerer Weise gestattet, dem biologischen Verhalten, gerade in Bezug auf ihre etwaige Affinität zum Nervensystem nachzugehen, als wenn man postmortale Gehirnuntersuchungen vornimmt oder gar nur klinische Symptome verwertet. Zur Infektion dienten zwei Stämme, einmal der uns von den französischen Autoren her bekannte Truffi-Stamm und dann ein aus einem sekundär-syphilitischen gezüchteter. Nun zeigte sich, daß der Truffi-Stamm nur selten, erst nach sehr langer Zeit, und auch dann nur sehr geringe Liquorveränderungen hervorbrachte, während der andere („Münchener")-Stamm häufiger, früher und stärkere Veränderungen zeitigte. Gleichzeitig differierten auch die Erscheinungen an der Impfstelle im umgekehrten Sinne. Die mit Truffi geimpften Kaninchen zeigten frühzeitig einen mächtigen Primäraffekt, während sich bei den mit dem Münchener-Stamm infizierten Tieren erst später ein unbedeutender Primäraffekt

entwickelte. Wir befinden uns in Uebereinstimmung mit Nonne (23), wenn wir diesen Ergebnissen große Bedeutung einräumen. Sie zeigen, daß die Spirochaetenstämme je nach ihrer biologischen Eigenart das Nervensystem in verschiedener Weise in Mitleidenschaft ziehen. Damit ist natürlich nichts über ihre spezifischen „neurotropen" Eigenschaften ausgesagt, da wir ja auch den auf die Infektion reagierenden Organismus in Betracht ziehen müssen. Nicht in der Art, daß der Grund für das vorzugsweise Befallensein des Nervensystems in der Individualität einzelner Versuchstiere gelegen wäre — das war ja durch den gleichartigen Ausfall der Experimente bei einer großen Reihe von Tieren entschieden —, aber die Liquorbefunde bekommen erst ihr Relief, wenn man sie den Manifestationen an der Impfstelle gegenüber hält. Den geringen Reaktionen an der Impfstelle entsprachen die starken Liquorveränderungen und umgekehrt. Die Bedeutung dieser Ergebnisse liegt für uns darin, daß der zu schwachen örtlichen Reaktionen Anlaß gebende Stamm gleichzeitig eine Gefährdung des Nervensystems herbeiführt. Damit ist die Vorherrschaft der beiden Streitfragen: „neurotropus Virus" oder „abwehrschwacher Organismus" von vornherein beseitigt; denn eins ist durch das andere bedingt. Haben wir einen für den betreffenden Organismus wenig pathogenen Stamm vor uns im Sinne des Fehlens spezifischer äußerer Krankheitserscheinungen, so werden schon an der Impfstelle geringe Abwehrerscheinungen Platz greifen, und das Nervensystem ist dem Angriff der Spirochaeten ausgeliefert. Die Kenntnis der von Plaut und Mulzer angestellten Untersuchungen erlaubt uns auch erst die richtige Deutung der von Hoffmann (14) und Bloch auf Grund ihrer Beobachtungen aufgestellten Behauptung, daß in den Zellelementen der Haut die Bildungsstätte der Immunkörper zu sehen sei. Hoffmann weist auf die bemerkenswerte Tatsache hin, daß das Zusammentreffen von Paralyse und Tabes mit tertiären Hautsyphiliten ungemein selten ist; entsprechend treten in Ländern, in denen letztere sehr häufig, sozusagen endemisch sind, die metasyphilitischen Erkrankungen bekanntlich sehr zurück. Hoffmann glaubt, aus diesen Befunden ein antagonistisches Verhältnis zwischen Haut einerseits und inneren nervösen Organen andererseits ableiten zu können. Wir glauben indessen die Behauptung Hoffmanns, daß die Haut bei den Allergieäußerungen des Organismus eine ausschlaggebende Rolle spielt, ablehnen zu müssen. Nach unseren Vorstellungen nimmt die Haut als umfangreiches Organ bei der ersten Durchseuchung naturgemäß eine bevorzugte Stelle ein. Ein großer

Teil der mesodermalen Reaktionsvorgänge geht daher in der Haut vor sich. Wir dürfen uns aber durch das zu Tage treten der klinischen Symptome an der Haut nicht beirren lassen und glauben, daß sie die einzigen Reaktionserscheinungen des Organismus darstellen. Gerade dafür zeigen uns die Liquoruntersuchungen zur Genüge, daß sich im frischen Stadium auch in anderen Lokalisationen reaktive Entzündungen abspielen. Bei richtiger Verwertung der von Plaut und Mulzer gemachten Beobachtungen ist es auch vollkommen gleichgültig, ob die Sinnfälligkeit der Hautreaktionen gleichbedeutend ist mit der Bildung immunisierender Stoffe, welche einen Schutz der inneren und nervösen Organe garantieren, oder nicht. Bewiesen ist jedenfalls die Tatsache, daß eine Reaktionslosigkeit der Haut gleichbedeutend ist mit mangelhaften Immunvorgängen.

Seit Langem ist es eine bekannte Tatsache, daß häufig Fälle von frühluetischer Meningitis während einer spezifischen Kur auftreten bezw. im Anschluß an eine ungenügende, verzettelte Behandlung entstehen. Wie aus dem oben Gesagten hervorgeht, hat im allgemeinen schon jede wesentliche meningeale Entzündung eine biologische Sonderstellung der meningealen Infektion zur Voraussetzung, d. h. letztere muß quantitativ oder qualitativ eine Ueberlegenheit gegenüber anderen Krankheitslokalisationen erhalten haben. Wir sind nun imstande, durch unsere Therapie die Allgemeinsyphilose schnell einzuschränken; auf der anderen Seite aber gerade dadurch Spirochaetenherde mobil zu machen, die ohne die Behandlung vielleicht latent geblieben wären. Nach Ehrlichs Auffassung befinden sich diese latenten Herde besonders da, wo der Blutstrom behindert ist, und infolgedessen das Mittel nur in beschränktem Maße angreifen kann; in erster Linie sind das die Meningen und der Liquor cerebrospinalis. Die hier lokalisierte Restinfektion führt zu einer Neuexpansion, weil das Virus als vitalste Eigenschaft das Streben nach Allgemeindurchseuchung besitzt. Ob sich neue Generalisationen einstellen können und in welchem Maße, hängt natürlich von dem Stande der individuellen allergischen Vorgänge ab. In vielen von uns beobachteten Fällen erlebten wir es, daß eine größere oder kleinere Zeitspanne nach einer ungenügenden Behandlung ein sogenanntes Meningorezidiv in aller Deutlichkeit auftrat, daß indessen irgendwelche Zeichen einer erneuten Allgemeindurchseuchung in keiner Weise nachweisbar waren. Gerade in diesen Fällen ist man vielleicht berechtigt, in Anlehnung an die bekannten von Oeller gemachten Beobachtungen eine lokale Reaktionsschwäche anzunehmen.

Wir konnten regelmäßig anamnestisch bei unseren zweifelsohne durch die Behandlung provozierten Fällen von frühluetischer Meningitis das Vorausgehen einer verzettelten Salvarsankur ausfindig machen. Nach allen bisher gemachten diesbezüglichen Angaben scheint die provozierende Wirkung des Salvarsans weit stürmischer und massiver zu sein, als es bei gleichen Anlagebedingungen selbst für intensivste Quecksilber-Behandlung möglich ist. Matzenauer (19) hält den Einfluß einer mißlungenen Abortivkur auf den weiteren Verlauf der Syphilis für zeitlich beschränkt. Er soll sich nur auf dem Beginn der Sekundärerscheinungen geltend machen und kaum über ½ Jahr hinausreichen. Die Vorbedingung dafür wäre, daß die Immunkörperbildung durch eine nach dem Ausbruch der Allgemeinerscheinungen einsetzende spezifische Therapie nicht mehr wesentlich beeinträchtigt wurde. Wir sind indessen mehr geneigt, den entgegengesetzten Standpunkt einzunehmen, wie er auch von anderen Autoren vertreten wird. Die spezifische Therapie bedeutet für uns, soweit sie nicht zur völligen Sterilisation ausreicht, einen schweren Eingriff in den Ablauf der Allergie, der Selbstheilungsvorgänge des Organismus. Die Therapie provoziert auf der einen Seite durch frühzeitige Einschränkung der Allgemeindurchseuchung die meningeale Infektion, auf der anderen Seite verhindert sie aus eben demselben Grunde die Entwicklung einer allergischen Umstimmung des Organismus, welche für die Heilung, bezw. für das Zurücktreten der meningealen Infektion von wesentlicher Bedeutung ist.

Die verschiedenen Momente, die in der Ursachenfrage des Auftretens einer luischen Meningitis eine Rolle spielen, wie Qualität der stattgefundenen Behandlung, erste Anlage der meningealen Infektion, Reaktionslage des Organismus überhaupt sind imstande, einen überaus verschiedenartigen Verlauf der Meningenerkrankung zu erzeugen. Der unterschiedliche klinische Verlauf der einzelnen Fälle führte uns dazu, für die weitere Beurteilung zwei Formtypen aufzustellen: die benigne Form der luetischen Meningitis war dadurch charakterisiert, daß die klinischen Erscheinungen und pathologischen Liquorveränderungen oft überraschend vollständig zurückgingen . Der malignen Form entsprach die trotz intensiver Behandlung bestehende Permanenz bezw. das Rezidivieren der klinischen Erscheinungen und Liquorveränderungen. Zur näheren Illustration dieser interessanten Verhältnisse möchte ich kurz drei eindrucksvolle Krankengeschichten aus dem Rahmen der Fälle anführen, die ich auf der

ersten inneren Abteilung des städtischen Auguste-Viktoria-Krankenhauses Schöneberg beobachten konnte.

Fall I.

A. Z. wbl. geb. am 17. 1. 96.

Anamnese: Eltern und 3. Geschwister an Lungentuberkulose gestorben. Mit 11 Jahren Lungenspitzenkatarrh. Eine venerische Infektion wird geleugnet; seit Ostern 24 leidet die Patientin in wechselnden Abständen an Kopfschmerzen. Am 9. 1. 25 wird die Patientin wegen starker neuralgischer Beschwerden im Gebiet beider unterer Extremitäten auf der chirurgischen Abteilung aufgenommen. Die verschiedensten angewendeten Behandlungsmethoden erzeugen keine Besserung. Die immer noch vorhandenen Kopfschmerzen nehmen vom 15. 2. ab an Stärke zu. Am 24. 2. angedeutete meningitische Symptome, die außerordentlich schnell an Stärke zunehmen, und am 25. 2. in ein schweres bedrohliches Krankheitsbild übergehen. Die Pat. wird sofort auf die innere Abteilung verlegt.

Status: 29jährige Pat. von normalem Knochenbau und mäßigem Ernährungszustand. Haut und sichtbare Schleimhäute sind mäßig durchblutet.

Lungen ohne Befund.

Herz: über allen Ostien ein systolisches Geräusch, am stärksten über der Spitze. Puls regelmäßig und gleichmäßig, schlecht gefüllt, um 64/Min. bei einer Temperatur von 38,5; Leib ohne besonderen Befund.

Die ganze rechte Gesichtshälfte hängt stark herab, ausgesprochene Nackensteifigkeit; Kernig beiderseits stark positiv; stärkste Hyperästhesie am ganzen Körper; Reflexe durchweg stark erhöht.

Lumbalpunktion: Druck 230 m/m; Pandy +; Nonne —; Weichbrodt ++; Wa-R im Liquor —; Wa-R im Serum —; Mastixreaktion: ausgesprochene Kurve einer Meningitis luica.

Augenhintergrund: Papillen beiderseits gerötet.

Nach Stellung der Diagnose wird sofort eine antiluetische Behandlung eingeleitet (Hg. salicylic.; Kal. jodat; anschließend Salvarsan).

3. III. Lumbalpunktion: Druck 120 m/m; Pandy +; Nonne —; Weichbrodt ++; Zellen 8; Wa-R —— Mastixreaktion: Kurve einer Meningitis luica.

Subjektives Befinden etwas gebessert; Kopfschmerzen vermindert.

9. III. Kernig nur noch schwach positiv; keine Nackensteifigkeit, rechte Pupille größer als die linke.

15. III. Keine Pupillendifferenz mehr; der rechte Mundwinkel hängt noch etwas herab, die Temperatur ist zur Norm herabgesunken.

28. III. Kein pathologischer Augenhintergrund. Kein Kernig; Gehirnnerven ohne Befund.

10. IV. Lumbalpunktion: Druck 120 m/m; Zellen 3; Pandy +; Nonne —; Weichbrodt —; Wa-R im Blut —; Wa-R im Liquor —; Mastixreaktion: Normalkurve.

Fortlaufende antiluetische Behandlung, nach deren Abschluß die Patientin entlassen wird.

Fall II.

I. H. wbl., geb. 12. I. 96. Als Kind Masern und Scharlach. 1921 Gelenkrhuematismus. Infektio veneria unbekannt. Im August 24 gelegentlich einer Blutuntersuchung Wa-R positiv; im Anschluß daran antiluetische Behandlung („5 Spritzen in den Arm"). Seit Ende Okt. Kopfschmerzen, die an Stärke wechseln. In der letzten Zeit Zunahme der Kopfschmerzen und

Doppeltsehen beim Blick nach rechts und nach unten. Am 8. 12. Aufnahme ins Krankenhaus.

Status: Lungen ohne Befund.

Herz etwas nach links verbreitert; systolisches Geräusch über der Spitze, über alle Ostien fortgeleitet; etwas klappender zweiter Pulmonalton. Puls o. B. Temperatur bis 37,8.

Leib: o. B.

Nervensystem: Die physiologischen Reflexe sind auszulösen; keine pathologischen Reflexe. Beim Blick nach rechts werden vorgehaltene Gegenstände doppelt gesehen. Augenhintergrund: Neuritis nervi optici.

Lumbalpunktion: Druck 415 m/m; Pandy +; Nonne —; Weichbrodt +++; Wa-R im Liquor —; Wa-R im Blut +; Mastixreaktion: Kurve einer Meningitis luica.

Nach Stellung der Diagnose wird sofort eine antiluetische Behandlung eingeleitet.

13. I. Keine Kopfschmerzen mehr. Immer noch Doppeltsehen beim Blick nach rechts. Augenhintergrund: status idem. 24. I. fortlaufende Behandlung; gutes Allgemeinbefinden. 30. I. Die Pat. hat öfters Erbrechen. Augenhintergrund: Grenzen der Papille beiderseits immer noch etwas unscharf. 12. II. Ab und an noch Kopfschmerzen; kein Doppeltsehen. 17. II. Lumbalpunktion: Druck 260 m/m; Zellen 9; Pandy +; Nonne —; Weichbrodt ++; Wa-R im Liquor +; Mastixreaktion: Kurve einer Meningitis luica.

23. II. Die Pat. wird auf eigenen Wunsch entlassen.

Fall III.

E. S. ml., geb. 20. 6. 93.

Anamnese: Okt. 1923 luetische Infektion; bisher 3 spezifische Kurven durchgemacht. Seit 3—4 Wochen heftige Schmerzen, zu erst im Rücken, dann am ganzen Rumpf. Der behandelnde Arzt diagnostizierte Muskelrheumatismus und Intercostalneuralgie. Die Schmerzen nahmen indessen dauernd an Stärke zu, so daß der Pat. keinen Schlaf finden konnte. Am 29. 12. Aufnahme ins Krankenhaus.

Status: Lungen o. B.

Herz in normalen Grenzen; leises systolisches Geräusch über der Aorta. Leib: o. B. Nervensystem: die Pupillen reagieren auf Lichteinfall und Convergenz; die Reflexe sind durchweg leicht gesteigert. Temperatur bis 38°.

Lumbalpunktion: Druck 160; Zellen 4; Pandy +; Nonne —; Weichbrodt +++; Wa-R im Blut ++++; Wa-R im Liquor ++++; Mastixreaktion: Kurve einer Meningitis luica.

Beginn einer antiluetischen Behandlung mit Hg salicylic und Neo-Salvarsan.

Unter der Behandlung gehen die Beschwerden des Pat. zurück; ab und an Kopfschmerzen. Nach Abschluß der Salvarsanbehandlung wird der Pat. entlassen.

Bei kritischer Sichtung und Gegenüberstellung der 3 angeführten Fälle kommen wir zu folgendem Ergebnis: In Fall I ist von einer Infektion nichts bekannt, die Möglichkeit einer solchen wird indessen auf energisches Zureden zugegeben; irgendwelche Hauterscheinungen sind nie beobachtet worden. Die seit langer Zeit bestehenden Kopfschmerzen und neuralgischen Be-

schwerden sind als erste Symptome einer luischen Meningitis zu deuten, die dann plötzlich exacerbiert, um ein schweres, äußerst bedrohliches Krankheitsbild zu erzeugen. Wir sind auf Grund des klinischen Befundes berechtigt, eine ausgedehnte meningeale Infektion anzunehmen; nach kurzer antiluetischer Behandlung gehen sowohl die klinischen Symptome als auch die pathologischen Veränderungen des Liquor cerebrospinalis überraschend schnell zurück. Die Verlaufsform ist eine ausgesprochen benigne. Ganz anders stellt sich unsere Kritik Fall II dar. Unzweifelhaft handelt es sich um einen jener durch eine unvollkommene Behandlung provozierten Fälle von meningealer Lues. Die verhältnismäßig geringfügigen klinischen Symptome rechtfertigen die Annahme eines meningitischen Prozesses von mäßiger Ausdehnung. Die Verlaufstendenz ist im Gegensatz zu Fall I eine ausgesprochen maligne: Trotz intensiver spezifischer Behandlung bestehen nach ihrem Abschluß noch schwere Veränderungen des Liquor cerebrospinalis neben deutlichen klinischen Symptomen. Die Verhältnisse bei Fall III liegen wesentlich anders; aber auch hier ist die ungünstige Verlaufsrichtung unverkennbar: Trotz ausgiebiger und wiederholter Behandlung tritt plötzlich ein Meningorezidiv mit schweren Veränderungen des Liquor cerebrospinalis ein. Leider konnte aus technischen Gründen die vergleichende Untersuchung des Liquor cerebrospinalis nach abgeschlossener Kur im Krankenhaus nicht angestellt werden.

Die Heilungsaussichten der beiden letzten Fälle sind nach dem oben Auseinandergesetzten als recht ungünstig anzusehen. Der von manchen Autoren (Hauptmann, Gennerich) vertretene Standpunkt gewinnt immer mehr an Wahrscheinlichkeit, daß derartige Fälle die Vorstufe bezw. den Uebergang zu den spätluetischen Erkrankungsformen des Centralnervensystems darstellen. Die allgemeine oder lokale Anergie des Organismus, die wir, wie oben auseinandergesetzt, als ursächlich für den malignen Charakter der meningealen Affektion anzunehmen haben, besteht eben darin, daß sie nicht imstande ist, an den meningealen Herden das Virus zu vernichten, noch einen gummösen Granulationswall zu bilden. Nach Gennerich (9) bleibt die meningeale Entzündung dem sekundären Charakter entsprechend rein infiltrativ und nimmt deshalb einen ungemein chronischen latenten Verlauf, bis nach vielen Jahren die Pia soweit destruiert ist, daß sie für den sie umgebenden Liquor durchlässig wird; damit ist dann die Möglichkeit für ein Befallenwerden des Parenchyms gegeben. Unser ganzes therapeutisches Handeln muß demnach darauf ausgehen, eine intensive meningeale Affektion unter allen

Umständen zu vermeiden, dadurch daß wir durch unsere Mittel die natürlichen Heilungsvorgänge des Organismus weitgehendst unterstützen. Aus den oben auseinandergesetzten biologischen Verhältnissen bei der syphilitischen Infektion geht einwandfrei hervor, daß eine schematische Behandlung der sekundären Lues einem Kunstfehler gleichkommt. Die alleinige Richtschnur für die individuell angepaßte Behandlungsweise gibt uns die mit dem ganzen Rüstzeug der modernen Liquordiagnostik angestellte Untersuchung des Liquor cerebrospinalis. Die Idealforderung besteht nach unserer Auffassung darin, daß man jeden frischen Luetiker während der Behandlung lumbalpunktiert, um den Grad der meningealen Beteiligung an der Gesamtinfektion festzustellen. Die ca. 1 Monat nach Abschluß der ersten Kur angestellte zweite Punktion soll uns darüber aufklären, ob eine bereits in der Anlage vorhanden gewesene Affektion der Meningen der Behandlung gegenüber unzugänglich geblieben ist, bezw. ob im Lauf der Behandlung ein meningealer Herd provoziert worden ist.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. Huber für die Anregung zu dieser Arbeit meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Literatur.

1. *Becker,* Münch. med. W. 1921, S. 839. Zur Frage der Liquorströmung im spinalen Arachnoidalraum.
2. *Bergel,* Berl. kl. W. 1919, Nr. 39. Beiträge zur Biologie der Lymphocyten.
3. *Emanuel,* Berl. kl. W. 1915, Nr. 30. Eine neue Reaktion zur Untersuchung des Liquor cerebrospinalis.
4. *Eskuchen,* Münch. med. W. 1918 Nr. 45. Der Wert der Sublimatreaktion für die Liquordiagnostik.
5. *Fahr,* Dermat. W. Bd. 59, Nr. 38. Ueber einen Fall von rasch tötlich verlaufender Meningitis luica 9 Wochen nach dem Primäraffekt.
6. *Fischer,* Jahrb. f. Psychiatrie, Bd. 27, 1906. Klinische und anatomische Beiträge zur Frage nach den Ursachen und der Bedeutung der cerebrospinalen Pleocytose.
7. *Fleischmann,* Zentralbl. f. Neurologie 1920.
8. *Gärtner,* Dermat. Zeitschr. 28.
9. *Gennerich,* Münch. med. W. 1922, Nr. 25. Die Pathogenese der Metasyphilis.
10. *Göbel,* Münch. med. W. 1921 Nr. 30. Ueber Neue Erfahrung, mit einer ergänzten und wieder vereinfachten Mastix-Reaktion.
11. *Hauptmann,* Zeitschr. f. Nervenheilkunde 51. Die Diagnose der frühluetischen Meningitis aus dem Liquorbefund.

12. — Centralbl. für Neurologie, Bd. 42. Die Vorteile der Verwendung größerer Liquormengen („Auswertungsmethode") bei der Wa-R für die neurologische Diagnostik.
13. — Klin. W. 1922, Nr. 43. Biologische Probleme auf dem Gebiete der Nervensyphilis.
14. *Hoffmann*, Dtsch. med. W. 1919, Nr. 45.
15. *Jakob* u. *Weygandt*, Münch. med. W. 1913, Nr. 37. Mitteilungen über experimentelle Syphilis des Nervensystems.
16. *Kafka*, Centralbl. f. d. gesamte Neurologie Bd. 13, H. 2; Bd. 15, H. 4. Untersuchungen zur Frage der Entstehung, Cirkulation und Funktion der Cerebrospinalflüssigkeit I u. II.
17. *Lang*, Vierteljahrsschrift f. Dermat. u. Syph. 1881, S. 469. Ueber Meningealirritation bei beginnender Syphilis.
18. *Lewandowski*, Zentr.-Bl. f. d. ges. Neurologie u. Psychiatrie 1916.
19. *Matzenauer*, Wien. W. 1919, Nr. 33.
20. *Neumann*, Centr.-Bl. f. innere Medizin 1918, Nr. 38. Zur Meningitis akuta syphilitica.
21. *Nonne*, Med. Klin. 1921, S. 1501. Ueber einen klinisch und anatomisch untersuchten Fall von Meningitis cerebrospinalis akuta syphilitica (mit positivem Spirochaetenbefund) im Frühstadium der Lues.
22. — Syphilis und Nervensystem, 5. Aufl. 1924.
23. *Pette*, Zeitschr. f. Nervenheilkunde 68/69.
24. *Plaut*, Dtsch. med. W. 1918 Nr. 45. Ueber positiven Wassermann im Liquor bei nicht luetischer Meningitis.
25. *Plaut* u. *Mulzer*, Münch. med. W. 1922, Nr. 14. Die Liquordiagnostik im Dienste der exper. Kaninchensyphilis.
26. *Sahlgren*, Münch. med. W. 1922, Nr. 17. Ueber die Natur der Mastixreaktion im Liquor cerebrospinalis.
27. *Schou*, Centr.-Bl. f. d. ges. Neurologie u. Psychiatrie Bd. 81, 1923. Studier over den tidligs syphilitiske Meningitis, Kopenhagen 1922.
28. *Versé*, Zieglers Beiträge zur path. Anatomie u. zur allgem. Path. 1913, Bd. 56, H. 3. Ueber Phlebitis syphilitica cerebrospinalis.
29. *Walter*, Münch. med. W. 1921, Nr. 42. Zur Frage der Liquorströmung und der Homogenität des Liquor cerebrospinalis.
30. *Wechselmann* u. *Dinkelacker*, Münch. med. W. 1914, Nr. 25. Ueber die Beziehungen der allgem. nervösen Symptome im Frühstadium der Syphilis zu den Befunden des Lumbalpunktats.
31. *Weigeldt*, Münch. med. W. 1921, S. 838. Regelmäßige Unterschiede in der Zusammensetzung des Liquors an verschiedenen Stellen des Subarachnoidalraums.

Lebenslauf.

Ich, Kurt Freye, evangelisch, wurde am 22. IV. 1901 als Sohn des Studienrats Prof. Walter Freye zu Berlin-Friedenau geboren. Ich besuchte das Gymnasium zu Friedenau, das ich Ostern 1919 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Im Sommer 1919 begann ich mit dem Studium der Medizin. Im Sommer 1921 bestand ich die ärztliche Vorprüfung, 1924/25 das Staatsexamen. Das praktische Jahr über arbeitete ich auf der 1. inneren Abteilung des städtischen Auguste-Victoria-Krankenhauses in Schöneberg und auf der 2. medizinischen Klinik der Charité,